

TREBALL DE RECERCA

CONVOCATORIA DE SETEMBRE

DEPARTAMENT DE MEDICINA

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

AUTORA: INGRID MARIN FERNANDEZ

TÍTOL: HEPATITIS AUTOIMNUNE. DIAGNÒSTIC,
CARACTERÍSTIQUES CLÍNIQUES I RESPOSTA AL
TRACTAMENT

DIRECTOR: DR RAMÓN PLANAS

PROFESSOR ASSOCIAT DEL DEPARTAMENT DE MEDICINA
UAB

CAP DE SERVEI APARELL DIGESTIU

HOSPITAL UNIVERSITARI GERMANS TRIAS I PUJOL

ÍNDEX:

1. Resum	3
2. Introducció	4
3. Objectius.....	7
4. Material i mètodes	7
5. Resultats.....	8
6. Discussió	14
7. Conclusions	15
8. Bibliografia.....	16
9. Certificat del director.....	19

HEPATITIS AUTOIMMUNE

RESUM:

La hepatitis autoimmune (HAI) és una patologia inflamatòria crònica hepàtica, progressiva i d'origen desconegut d'àmplia variabilitat clínica.

OBJECTIUS: Descriure els aspectes demogràfics i clínics, la resposta al tractament i la taxa de recidiva dels casos d'HAI del nostre centre.

PACIENTS I MÈTODES: Anàlisi retrospectiu dels casos d'HAI diagnosticats del 2002 al 2009 segons els criteris del "International Autoimmune Hepatitis Group Report". S'analitzaren les següents variables: forma clínica de presentació, presència de malalties autoimmunes, autoanticossos, nivells d'Ig G i gammaglobulina, alteració analítica, biòpsia hepàtica, pauta de tractament i resposta al mateix.

RESULTATS: S'estudiaren 40 casos (edat mitjana 50,8 anys, 82,5% dones). El 85% dels casos van ser HAI tipus 1 i el 32,5% tenien una malaltia autoimmune associada. Es van presentar en forma d'hepatitis crònica el 60% dels casos (55.8% tipus 1) i en forma d'hepatitis aguda el 40% (44.11% tipus 1). El 60% van rebre inicialment monoteràpia amb corticoides i el 32,5% associats a azatioprina. Al 94% dels casos s'aconseguí remissió clínica i, sense diferències entre les dues pautes terapèutiques emprades. Els nivells basals augmentats de bilirubina i transaminases s'associaren significativament amb remissió, amb valor predictiu independent l'AST i ALT ($p,022$). El 51% presentà recidiva durant la pauta descendent d'esteroides, sense detectar-se factors predictius. En el 18,9% es va retirar definitivament el tractament.

CONCLUSIONS: Al nostre medi la majoria de casos de HAI són de tipus 1, una tercera part debuten en forma d'hepatitis aguda i tenen una malaltia autoimmune associada. Al 94% s'aconsegueix la remissió independentment de la pauta terapèutica i és més freqüent si l'AST està augmentada.

INTRODUCCIÓ:

La hepatitis autoimmune (HAI) és una malaltia hepàtica necroinflamatòria crònica, progressiva i d'etiologia desconeguda que es produeix més freqüentment en dones i que es pot presentar a qualsevol edat.

Etiopatogènia:

El seu mecanisme etiopatogènic és desconegut encara que s'ha suggerit una predisposició genètica. S'ha evidenciat una associació amb determinats autoantígens (HLAs), com el DRB1*0301 i DRB1*0401 present als casos diagnosticats a pacients del nord d'Europa i de caucàsics de Nord Amèrica ⁽¹⁻⁴⁾. D'altra banda el DRB1*07 és més present en dones i als casos que presenten d'altres patologies autoimmunitàries concurrents ⁽⁵⁻⁶⁾. D'aquestes últimes, les que més freqüentment es troben relacionades són la tiroiditis de Hashimoto, diabetis mellitus tipus 1, colitis ulcerosa, artritis reumatoide i malaltia celíaca ⁽⁷⁾.

Juntament amb aquesta predisposició genètica s'ha postulat una hipòtesi on la cascada de resposta inflamatòria, modulada per limfòcits T citotòxics, podria estar desencadenada per un agent ambiental. Els més descrits són virus, especialment virus hepatitis C i A, virus d'Epstein Barr, citomegalovirus i fàrmacs. Degut a la similitud dels antígens dels agents externs, en els individus genèticament predisposats, es produiria l'activació dels limfòcits T CD4. Aquests, en la seva expansió cel·lulars plasmàtiques productores d'autoanticossos produirien dany hepàtic ⁽⁸⁾.

Característiques clíniques:

La seva forma de presentació és molt heterogènia. Es caracteritza per un curs oscil·lant, amb períodes canviants d'activitat. Per aquest motiu la seva presentació pot ser en forma d'hepatitis crònica, amb la detecció d'una hipertransaminassèmia asimptomàtica o amb simptomatologia inespecífica (astènia, dolor a hipocondri dret), fins a tenir un debut en forma d'hepatitis aguda que, en alguns casos, pot arribar a ser fulminant. En d'altres casos la primera manifestació pot ser la de l'altra patologia autoimmune concomitant. L'exploració física és molt variable essent normal o es poden evidenciar signes de malaltia avançada (hepatomegalia, icterícia o signes d'hipertensió portal si és presenta en fase de cirrosi).

Característiques analítiques:

Les troballes de laboratori segueixen, com a conseqüència de la seva presentació clínica, una elevació de les transaminases, predominantment, en patró de citòlisi com a qualsevol hepatitis crònica. Als casos d'hepatitis aguda s'evidencia també un augment de la bilirubina i en estadis més greus, signes d'insuficiència hepàtica. Una alteració analítica característica és l'augment de gammaglobulina entre 1.2 i 3 vegades el valor normal i d'IgG. Així mateix hi són presents una sèrie d'autoanticossos. Els més característics, són anticossos antinuclears (ANA), anti fetge-renal microsomal (aLKM) i antimúscul llis (aSLA), aquests últims de caràcter més específic ⁽⁹⁻¹⁰⁾. Els autoanticossos són els que determinen la classificació de la HAI en dos tipus. Tipus 1 en presència d'ANA o AML i tipus 2 en positivitats de l'aLKM i anti-LC1. Aquesta classificació, a més, determina alguns aspectes clínics. La HAI tipus 1 és la més freqüent i es dona a qualsevol edat, mentre que la tipus 2 és característica de gent jove i acostuma a tenir curs clínic i histològic més agressiu.

Histologia.

La histologia és essencial per al diagnòstic tot i que els canvis histològics són semblants als de la hepatitis crònica. No existeixen unes troballes patognomòniques si bé determinats canvis són característics. Aquestes poden ser un infiltrat de cèl·lules mononuclears que envaeixen la làmina pròpia (infiltrat periportal o hepatitis de la interfase que pot progressar a hepatitis lobular), un infiltrat de cèl·lules plasmàtiques o la presència de eosinòfils. La dada histològica més característica, però també la menys freqüent és la presència de rosetes a l'àrea periportal. Podem trobar fibrosi en malaltia més activa, que serà més extensa en malaltia avançada ⁽¹¹⁾.

Diagnòstic:

Debut a la variabilitat clínica i analítica, per al diagnòstic és necessari descartar d'altres causes de lesió hepàtica. Així mateix es van establir uns criteris diagnòstics, definits per un sistema de puntuació per l'Internacional Autoimmune Hepatitis Group al 1992 i revisats al 1999. Amb aquest sistema de puntuació s'aconsegueix una sensibilitat del 97 al 100% i una especificitat (si s'exclou el diagnòstic del VHC) entre el 66 i 92% per al diagnòstic ⁽¹²⁾. Ara bé, s'ha de tenir en compte que ni les alteracions analítiques ni els nivells de gammaglobulines són bons predictors de la lesió histològica ni de la presència o absència de cirrosi, pel que la realització de la biòpsia hepàtica és gairebé imprescindible per al diagnòstic.

Tractament:

Sense tractament i en els casos més greus, la mortalitat pot arribar a ser del 50% als 3-5 anys ⁽¹³⁾. La teràpia immunosupressora amb corticosteroides, habitualment combinada amb azatioprina, es considera el patró d'or ("gold standard") per a la inducció i manteniment de la remissió de la malaltia ⁽¹⁴⁾. La pauta convencional de tractament inicial és la monoteràpia amb prednisona (40-60 mg/dia). Una alternativa és la teràpia combinada de prednisona i azatioprina. Aquesta permet administrar una dosi més baixa d'esteroides des de el inici (30 mg de prednisona), reduint així els seus possibles efectes secundaris, pel que està especialment indicada en pacients amb major susceptibilitat de patir-los (ancians, menopàusia, diabètics). D'altra banda existeixen pacients que no toleren, no responen o tenen efectes secundaris al tractament estàndard pel que s'han proposat teràpies immunosupressores alternatives, però que estan basades en petites series de casos. S'han proposat tractaments amb ciclosporina, tacrolimus, micofenolato mofetil, metotrexate, ciclofosfamida i budesonida ⁽¹⁵⁻²¹⁾.

Un cop iniciat el tractament la resposta al mateix es defineix com a la normalització o descens de dues vegades el límit alt de la normalitat de les transaminases. L'objectiu del tractament és aconseguir la normalització total de la bioquímica hepàtica i de la lesió histològica, ja que la progressió a cirrosi es dona en pacients amb activitat residual. Malgrat això, s'ha de tenir en compte que la magnitud de l'augment dels nivells de transaminases i gammaglobulines no està necessàriament correlacionada amb el grau de lesió tissular ⁽²²⁾. Els nivells d'autoanticossos no es correlacionen amb l'activitat de la malaltia i pel que no és necessari el seu monitoratge per a avaluar la resposta al tractament.

Un cop s'ha obtingut la remissió sostinguda de la malaltia, l'objectiu és arribar a suspendre el tractament de manteniment. En aquest punt la biòpsia hepàtica pot confirmar la existència de la remissió histològica, però no hi ha un consens sobre el moment idoni a realitzar-se (entre 2-4 anys, segons els autors). ⁽²³⁾

A l'últim esglao terapèutic, i als casos amb fracàs a teràpies alternatives o intolerants al tractament immunosupressor, amb malaltia avançada, hi trobem el trasplantament hepàtic. La supervivència d'aquest està entre el 83 al 92% ⁽²⁴⁻²⁵⁾ i del 75% als 10 anys. En aquests casos, s'ha descrit una recurrència de la HAI sobre l'empelt del 12 al 16%, normalment als 8 anys del trasplantament ⁽²⁶⁻²⁹⁾ i en probable relació amb el règim immunosupressor emprat.

OBJECTIUS:

En aquest treball ens proposem descriure les característiques demogràfiques i clíniques, la resposta al tractament i la taxa de recidiva dels casos d'HAI diagnosticats i tractats al nostre centre.

MATERIAL I MÈTODES.

Per a realitzar l'anàlisi retrospectiu del casos de HAI diagnosticats des del 2002 fins al 2009 es va realitzar una recollida de dades amb la revisió de les històries clíniques dels casos. Aquí s'hi van fer constar les característiques demogràfiques, clíniques, analítiques, histològiques, la seva resposta al tractament i el temps de seguiment dels mateixos. Per al diagnòstic es van emprar els criteris del "International Autoimmune Hepatitis Group Report" realitzats al 1992, així com la seva revisió del 1998 per a la seva simplificació.

RESULTATS:

Entre l'any 2002 i 2009 es van registrar un total de 40 casos amb una edat mitjana de 50,8 anys $\pm 18,6$ (interval 13-79 anys), essent el 82,5% dones.

Dins les característiques basals s'han recollit dades respecte a d'altres causes de possible afectació hepàtica que s'han de tenir en compte per a poder realitzar el diagnòstic de HAI com són el consum d'alcohol (present al 7,5% dels casos), consum de fàrmacs (62,5%) o d'altres tòxics (2,5%). A més, per a establir el diagnòstic d'han de descartar les infeccions del VHC (positiu a 5 dels casos), VIH (present a un cas) i d'altres infeccions virals que no han resultat positives a cap dels nostres pacients.

Un altre aspecte a tenir en compte és la important associació de la HAI amb d'altres malalties autoimmunes, que van estar presents al 32,5% dels casos (sis hipotiroïdismes, tres tiroïditis, una malaltia inflamatori intestinal i una artritis reumatoidea).

La forma clínica de presentació va resultar en un 60% dels casos en forma de hepatitis crònica, és a dir, en forma de hipertransaminasèmia asimptomàtica o amb clínica inespecífica. L'altre 40% dels casos es van presentar en forma d'hepatitis aguda, tenint com a motiu de consulta principal l'aparició d'icterícia. A la següent taula s'especifica la forma clínica de presentació i el tipus de HAI, sense trobar-se diferències significatives entre els dos tipus de la classificació i les dues formes clíniques.

	Clínica inicial		Total
Tipus HAI	Hepatitis aguda	Hepatitis crònica	
1	15	19	34
2	1	5	6
Total	16	24	40

Les troballes de les biòpsies realitzades van ser compatibles amb el diagnòstic de HAI en 23 dels casos (57,5%), amb canvis inespecífics en nou (22,5%) i amb diagnòstic inicial de cirrosi a dos dels casos (5%). Al 15% dels casos no se'ls hi va realitzar biòpsia hepàtica diagnòstica.

Les característiques analítiques globals de tots els casos així com segons la seva presentació clínica, es descriuen a les taules següents:

Total casos HAI:

	N	Mínim	Màxim	Mitja	Desviació típica
Hb	40	8,50	16,40	12,9100	1,77
Leucòcits	40	2400	10800	5940	1882,27
Plaquetes	40	33000	573000	205525	111472,88
TP	37	46,	100	81,78	15,680
Br	40	,21	21,81	3,57	5,12
AST	40	36	18430	531,95	464,41
ALT	40	61	3835	674,02	737,72
FA	39	52	446	178,61	99,08
GGT	39	14	795	207,17	213,94
Albúmina	35	15,6	47,50	35,05	6,77
VSG	13	6	97	44,07	30,48
PCR	9	,50	31,04	11,14	9,17
IgG	35	1040	4550	2179,17	898,25
Gammaglobulina	28	8,8	46	20,63	9,27

Presentació en forma d'hepatitis aguda:

	N	Mitja	Desviació típica
Hb	16	12,68	1,44
Leucòcits	16	6231,2	1764,36
Plaquetes	16	229250	125658
TP	14	79,35	12,9
Br	16	7,49	6,3
AST	16	870,56	494,2
ALT	16	1163,43	951
FA	16	215,25	113
GGT	16	307,56	299
Albúmina	16	33,94	8,18
VSG	6	50	37,6
PCR	4	16,54	9,8
IgG	14	2185,39	867,06
Gammaglobulina	10	18,24	10,54

Presentació en forma d'hepatitis crònica:

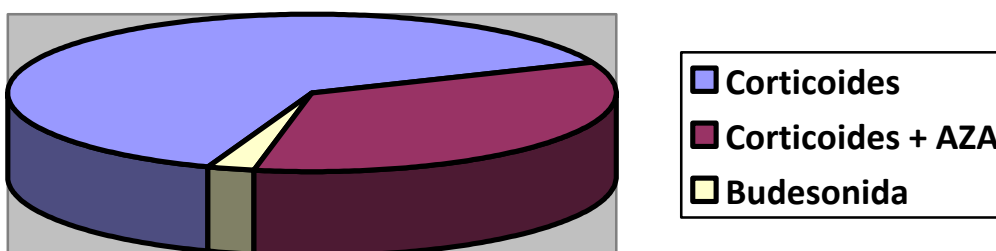
	N	Mitja	Desviació típica
Hb	24	13,06	1,98
Leucòcits	24	5745,8	1969,7
Plaquetes	14	189708	100598
TP	23	83,26	17,23
Br	24	,96	,6
AST	24	306,2	271,02
ALT	24	347,74	233
FA	23	153,13	81
GGT	23	137,34	74,3
Albúmina	19	35,99	5,37
VSG	7	39	24,7
PCR	5	6,8	6,6
IgG	21	2175,04	939,6
Gammaglobulina	18	21,99	8,5

Els nivells basals augmentats de bilirubina i transaminases s'associaren significativament amb remissió amb valor predictiu independent el nivells de la 'AST i ALT (p ,022).

Prova de mostres relacionades

		Diferències relacionades					t	gl	Sig. (bilateral)
		Mitja	Desviació típ.	Error típ. de la mitja	95% Interval de confiança per la diferència				
					Inferior	Superior			
Par 1	AST - ALT	-142,075	377,931	59,75627	-262,943	-21,206	-2,378	39	,022

Dels 40 casos reportats, el 95% complien criteris de tractament. Les pautes inicials emprades van ser monoteràpia amb corticosteroides en 24 dels casos (60%), combinació de corticosteroides i azatioprina (AZA) en 13 casos i budesonida en un cas. No es varen trobar diferències significatives segons la pauta inicial emprada i la remissió de l'activitat (definida com a disminució dues vegades el valor alt de la normalitat de transaminasses o valors normals).



Malgrat que a la majoria de casos es va escollir com a pauta inicial la monoteràpia amb corticosteroides, posteriorment, en iniciar la pauta descendent, al 81% dels casos (31) s'hi va afegir azatioprina (AZA) al tractament de manteniment, o en cas d'estar present al inici, es va augmentar la seva dosi.

Al moment d'iniciar la pauta descendent de corticoesteroides, 17 casos (45,9%) no presentaven la normalització total de l'analítica, però no s'ha trobat significació amb aquest fet i la remissió final de la malaltia. El temps mitjà de tractament amb corticoesteroides fins a la seva retirada va ser de 26,91 setmanes ($\pm 14,05$).

		Normalització analítica en pauta descendent		Total
		No	Si	
Remissió	No	2	0	2
	Si	15	20	35
Total		17	20	37

Dels casos tractats, 19 (51%), van presentar una recidiva de la malaltia (definida com a nova alteració del perfil hepàtic), requerint novament un augment de les dosis d'esteroides per a induir la remissió analítica. Finalment, a 26 malalts (70%) es va poder retirar definitivament el tractament amb corticoides, quedant 11 (30%) amb dosis mínimes (5 mg/dia de prednisona) per el manteniment de la remissió. Per tant, les pautes de manteniment emprades van ser en un 44% amb AZA i en un 39% en combinació amb dosis baixes d'esteroides i en un 4% amb budesonida.

Durant el seguiment dels pacients s'ha aconseguit retirar el tractament a 10 malalts. Aquests van estar una mitja de 44,9 setmanes amb analítiques dins la normalitat, previa a la suspensió del tractament i amb un seguiment total de 79,2 (\pm 39) mesos.

La confirmació histològica de la remissió es va objectivar en quatre dels set malalts als que es va decidir realitzar una segona biòpsia hepàtica, restant aleshores, tres malalts amb activitat histològica, malgrat presentar normalitat analítica. Per tant a aquests tres pacients no se'ls hi va poder suspendre el tractament de manteniment.

Durant l'evolució de la malaltia des de el seu diagnòstic, 8 pacients (20%) van presentar progressió de la seva hepatopatia. Aquesta és va produir en forma de signes d'insuficiència hepàtica al seguiment analític o evolució a cirrosi, amb presència a dos casos de signes d'hipertensió portal (endoscòpica/ecogràfica) i amb desenvolupament de ascites a quatre casos.

Progressió hepatopatia:

	Freqüència	Percentatge	Percentatge vàlid	Percentatge acumulat
No	32	80,0	80,0	80,0
Si	8	20,0	20,0	100,0
Total	40	100,0	100,0	

Tipus progressió:

	Freqüència	Percentatge	Percentatge vàlid	Percentatge acumulat
No progressió	31	77,5	77,5	77,5
Ascites	4	10,0	10,0	87,5
Cirrosi/Insuficiència hepàtica	3	7,5	7,5	95,0
HTPortal	2	5,0	5,0	100,0
Total	40	100,0	100,0	

Així mateix s'ha pogut recollir la incidència de complicacions secundàries al tractament emprat, present a 17 (44,7%) dels tractats. Els efectes indesitjats dels corticoides i de l'AZA es descriuen a la següent taula:

Complicacions del tractament:

	Freqüència	Percentatge	Percentatge vàlid	Percentatge acumulat
No	21	52,5	55,3	55,3
Si	17	42,5	44,7	100,0
Total	38	95,0	100,0	

Tipus de complicacions:

	Freqüència	Percentatge	Percentatge vàlid	Percentatge acumulat
Sense complicacions	21	52,5	55,3	55,3
Astènia	2	5,0	5,3	60,5
Diabetes mellitus	4	10,0	10,5	71,1
Infeccions	2	5,0	5,3	76,3
Limfopènia	3	7,5	7,9	84,2
Pancreatitis per AZA	1	2,5	2,6	86,8
HTA	1	2,5	2,6	89,5
Altres	4	10,0	10,5	100,0
Total	38	95,0	100,0	

Finalment, i amb un seguiment mitjà de 52 mesos (límits 5-216) cap dels nostres casos han requerit tractaments de rescat alternatius (ciclosporina, micofenolat, etc) ni trasplantament hepàtic per mala evolució de la malaltia i només un cas ha estat èxitus, que es va produir com a conseqüència d'una neoplàsia concomitant.

DISCUSSIÓ

Les característiques clíniques basals de la nostra serie de malalts es corresponen en gran mesura al que està ja descrit a la literatura. Es tracta en la seva gran majoria de dones, de edat mitjana i en una tercera part aproximadament, tenen una patologia autoimmune concomitant, la més comuna de les quals és la afectació tiroïdal ⁽⁵⁻⁷⁾. Per al diagnòstic es van descartar altres possibles causes d'hepatopaties i no es va poder establir la presència d'un factor precipitant. Tots els casos van obtenir una puntuació compatible amb el diagnòstic de HAI segons els criteris clàssics i els simplificats ⁽¹²⁾.

La majoria dels casos van ser HAI de tipus 1 i més de la meitat es van presentar en forma d'hepatitis crònica, sense trobar-se a la nostra revisió relació entre el tipus de HAI i la seva forma de presentació clínica.

Respecte al tractament, la opció més emprada va ser la monoteràpia amb esteroides ⁽¹⁴⁾, però a la gran majoria dels pacients, posteriorment es va afegir AZA amb la intenció de retirar els esteroides. No s'han trobat diferències pel que fa a la remissió comparant les dues pautes terapèutiques inicials (monoteràpia amb corticoesteroides vs terapia combinada amb AZA).

S'han estudiat diversos factors que podrien preveure una possible resposta al tractament, és a dir, factors que preveuen la remissió. De les dades analítiques, només van resultar estadísticament significatius els nivells basals augmentats de bilirubina i transaminases, amb valor predictiu independent l'AST i ALT (p , 022). Aquesta dada podria indicar-nos indirectament, que els casos que es presenten en forma de hepatitis aguda podrien tenir una major probabilitat de remissió.

D'altra banda s'ha vist que la meitat dels casos, van presentar una recidiva analítica en trobar-se en pauta descendent d'esteroides, però sense tenir significació sobre la possibilitat d'assolir la remissió. Així mateix, aquesta recidiva o el fet d'aconseguir la remissió no es va poder relacionar amb la presència d'un perfil hepàtic dins la normalitat en el moment de decidir iniciar la pauta descendent dels esteroides, podent-se retirar al 70% dels casos. Aquesta pauta descendent de corticoesteroides s'allarga una mitja de 26 setmanes, més del que inicialment s'indica a la literatura, sobretot si s'afegeix AZA al manteniment ⁽¹³⁾.

D'altra banda s'ha pogut recollir la incidència d'efectes secundaris del tractament, tant dels corticoesteroides com de l'AZA, present a gairebé la meitat dels malalts. Aquests efectes secundaris, en alguna ocasió poden determinar la disminució o retirada del tractament, podent modificar així el curs de la malaltia. Però en cap dels nostres pacients no ha sigut necessari emprar una teràpia de manteniment alternativa.

Finalment s'ha pogut constatar la bona evolució dels nostres casos, evidenciant una remissió analítica sostinguda a la majoria dels malalts, amb confirmació histològica d'una petita part, podent-se retirar definitivament el tractament de manteniment a gairebé una tercera part dels tractats.

La retirada definitiva del tractament es realitza quan el pacient es troba en remissió en una mitja de 25 mesos, és a dir, aproximadament uns dos anys després d'haver aconseguit induir la remissió, tal i com estableixen la majoria d'autors (23). Durant el seguiment dels casos, a més, s'evidencia que només una quarta part presenten progressió de la hepatopatia, tenint només un cas al diagnòstic inicial en estadi de cirrosi. Però no s'ha produït cap cas d'èxitus conseqüència de la malaltia hepàtica ni ha sigut necessari teràpies de rescat alternatives ni trasplantament hepàtic, confirmant la bona evolució de la nostra sèrie.

CONCLUSIONS

1. Al nostre medi la majoria de casos de HAI són de tipus 1, més de la meitat debuten en forma d'hepatitis aguda i una tercera part tenen una malaltia autoimmune associada.
2. La teràpia inicial per a inducció de la remissió més emprada és la monoteràpia amb corticoesteroides i de manteniment més de la meitat estan en teràpia combinada.
3. Al 94% s'aconsegueix la remissió independentment de la pauta terapèutica i aquesta és més freqüent si l'AST i l'ALT estan augmentades.
4. En un seguiment d'aproximadament dos anys en remissió analítica s'aconsegueix retirar el tractament definitivament a gairebé una tercera part dels malalts i es constata remissió histològica en el 8%.

BIBLIOGRAFIA

1. Donaldson PT, Doherty DG, Hayllar KM, et al. Susceptibility to autoimmune chronic active hepatitis: human leukocyte antigens DR4 and A1-B8-DR3 are independent risk factors. *Hepatology* 1991;13:701-706
2. Strettell MD, Donaldson PT, Thomson LJ, et al. Allelic basics for HLA-encoded susceptibility to type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1997;112:2028-2035
3. Doherty DG, Donaldson PT, Underhill JA, et al. Allelic sequence variations in the HLA class II genes and proteins in patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1994;19:609-615
4. Montano –Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Clinical significance of HLA DRB103-DRB104 in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2006;26:1201-1208
5. Czaja AJ, Strettell MD, Thomson LJ, et al. Associations between alleles of de major histocompatibility complex and type 1 autoimmune hepatitis.
6. Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, et al. Significance of HLA DR4 in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1993;105:1502-1507
7. Obermayer-Straub P, Perheentupa J, Braun S, et al. Hepatic autoantigens in patients with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *Gastroenterology* 2001;121:668-677
8. Bogdanos DP, Choudhuri K, Vergani D, et al. Molecular mimicry ans autoimmune liver disease: virtuous intentions, malign consequences. *Liver* 2001;21:225-232
9. Kanzler S, Weidemann C, Gerken G, et al. Clinical significance of autoantibodies to soluble liver antigen in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:635-640.
10. Herkel J, Lohse AW. Significance of autoantibodies. *Hepatology* 2008;47:786-788
11. Pratt DS, Fawaz KA, Rabson A, et al. A novel histological lesion in glucocorticoid-responsive chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1997;113:664-668
12. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929-938

13. Soloway RD, Summerskill WH, Baggentoss AH, et al. Clinical, biochemical, and histological remission of severe chronic active liver diseases: a controlled study of treatments and early prognosis. *Gastroenterol* 1972;63:820-833
14. Jonhson PJ, McFarlane IG, Williams R. Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *N Eng J Med*, 1995;333:958-963
15. Alvarez F, Ciocca M, Cantero-Velasco C, et al. Short-term cyclosporine induces a remission of autoimmune hepatitis in children. *J Hepatol* 1999;30:222-227
16. Van Thiel DH, Wright H, Carroll P, et al. Tacrolimus: a potential new treatment for autoimmune chronic actives hepatitis: results of an open-label preliminary trial. *Am J Gastroenterol* 1995;90:771-776
17. Burak KW, Urbanski SJ, Swain MG, et al. Successful treatment of refractory type 1 autoimmune hepatitis with methotrexate. *J Hepatol* 1998;29:990-993
18. Kanzler S, Gerken G, Dienes HP, et al. Cyclophosphamide as alternative immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis- report of three cases. *Z Gastroenterol* 1997;35:571-578
19. Czaja AJ, Carpenter HA, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid as adjunctive therapy for problematic type 1 autoimmune hepatitis: a randomized placebo-controlled treatment trial. *Hepatology* 1999;30:1381-1386
20. Richardson PD, James PD, Ryder SD. Mycophenolate mofetil for maintenance of remission in autoimmune hepatitis in patients resistant to or intolerant of azathioprine. *J Hepatol* 2000;33:371-375
21. Wiegand J, Schuler A, Kanzler S, et al. Budesonide in previously untreated autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2005;25:927-934
22. Teufel A, Galle PR, Kanzler S. Update on autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2009;15:1035-1041
23. Czaja A, Manns P. Advances in the diagnosis, pathogenesis, and management of autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010;139:58-72
24. Ratziu V, Samuel D, Sebagh M, et al. Long-term follow-up after liver transplantation for autoimmune hepatitis: evidence of recurrence of primary disease. *J Hepatol* 1999;30:131–141.

25. Sanchez-Urdazpal L, Czaja AJ, van Hoek B, et al. Prognostic features and role of liver transplantation in severe corticosteroid-treated autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology* 1992;15:215–221.
26. Birnbaum AH, Benkov KJ, Pittman NS, et al. Recurrence of autoimmune hepatitis in children after liver transplantation *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;25:20–25.
27. Gonzalez-Koch A, Czaja AJ, Carpenter HA, et al. Recurrent autoimmune hepatitis after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2001;7:302–310.
28. Vogel A, Heinrich E, Bahr MJ, et al. Long-term outcome of liver transplantation for autoimmune hepatitis. *Clin Transplant* 2004;18:62–69.
29. Campsen J, Zimmerman MA, Trotter JF, et al. Liver transplantation for autoimmune hepatitis and the success of aggressive corticosteroid withdrawal. *Liver Transpl* 2008;14:1281–1286.